Aus dem Städtischen Kinderkrankenhaus Berlin-Wedding
Direktor: Chefarzt Dr. med. Arno Nohlen

und dem Hauptlabor der Schering AG Berlin-West
Leiter: Prof. Dr. med. Karl Junkmann

RESORPTION, VERTEILUNG UND AUSSCHEIDUNG DER NEUEN "LANGZEIT-SULFONAMIDE" BEIM SÄUGLING

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans Schönfeld
aus Netzschkau i. V.

1961

Druck:

Ernst - Reuter - Gesellschaft
der Förderer und Freunde der Freien Universität e.V.

Dissertations - Druckstelle

Berlin-Dahlem, Garystr. 45, Tel.: 76 52 61, App. 668

Aus dem Städtischen Kinderkrankenhaus Berlin-Wedding
Direktor: Chefarzt Dr. med. Arno Nohlen

und dem Hauptlabor der Schering AG Berlin-West
Leiter: Prof. Dr. med. Karl Junkmann

RESORPTION, VERTEILUNG UND AUSSCHEIDUNG DER NEUEN "LANGZEIT-SULFONAMIDE" BEIM SÄUGLING

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hans Schönfeld
aus Netzschkau i. V.

Dekan: Professor Dr. med. Helmut Selbach
Referent: Professor Dr. med. Karl Junkmann
Korreferent: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 1. 6. 1961

Das wiedererwachte Interesse an den Sulfonamiden hat dazu geführt, daß eine Anzahl von Abkömmlingen des Sulfanilamids synthetisiert wurde, die sich gegenüber den herkömmlichen Präparaten durch eine sehr viel längere Verweilzeit im Organismus auszeichnen (11, 16, 88, 94). Dazu kommen zwei Präparate, die durch teilweise Verzögerung ihrer Resorption ebenfalls als "Langzeit-Sulfonamide" anzusehen sind. Der Begriff "Depot-Sulfonamid" erscheint uns nicht zutreffend, da es sich bei den zu besprechenden Präparaten nicht um solche handelt, bei denen z. B. ein intramuskuläres Depot gesetzt wird, aus dem heraus eine laufende Resorption stattfindet. Es ist zu begrüßen, daß man bei den neuen Sulfonamiden mit einer bis höchstens zwei Dosen täglich nahezu konstante Blut- und Gewebsspiegel erzielen kann, da gerade beim Kinde die bisher notwendigen häufigen Gaben relativ großer Sulfonamid-Mengen nicht selten zu Unverträglichkeitserscheinungen von Seiten des Magen-Darm-Traktes führten.

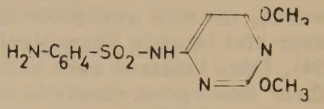
Da sich die pharmakodynamischen Verhältnisse des Kindes, und besonders des Säuglings, von denen des Erwachsenen erheblich unterscheiden, und Tierversuche nur sehr bedingt auf den Menschen übertragbar sind, haben wir es unternommen, das Verhalten der neuen Sulfonamide beim Säugling zu untersuchen. Ein weiterer Grund besteht darin, daß zwar eine Fülle von Literatur über dieses Thema bereits vorliegt, hauptsächlich allerdings Berichte über klinische Erfahrungen, die Resultate der einzelnen Autoren aber insofern nicht vergleichbar sind, als verschiedene Dosierungen, Anwendungsformen und Untersuchungsmethoden angewandt wurden.

Die vorliegende Arbeit soll dem Zweck dienen, an Hand vergleichbarer Werte eine Beurteilung der neuen Sulfonamide zu ermöglichen.

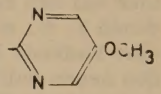
Material und Methoden

Von den zur Zeit im Handel oder noch in der klinischen Prüfung befindlichen Sulfonamiden standen uns zur Verfügung:

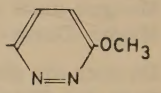
I 2, 4-Dimethoxy-6-sulfanilamido-1, 3-diazin (Sulfadimethoxin)



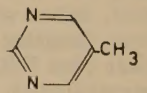
II 2-Sulfanilamido-5-methoxypyrimidin (Sulfamethoxin)



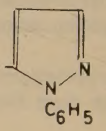
III 3-Sulfanilamido-6-methoxypyridazin (Sulfamethoxypyridazin)



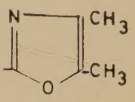
IV 2-Sulfanilamido-5-methylpyrimidin



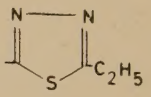
V 3-Sulfanilamido-2-phenylpyrazol (Sulfaphenazol)



VI 2-Sulfanilamido-4, 5-dimethyloxazol



VII 2-Sulfanilamido-5-aethyl-1-thio-3, 4-diazol in Fettemulsion (Sulfaaethylthiodiazol)

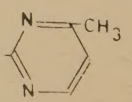


VIII Mischpräparat aus gleichen Teilen von

a) Sulfaaethylthiodiazol (s. VII)

b) 2-Sulfanilamidopyrimidin

c) 2-Sulfanilamido-4-methylpyrimidin in Fettemulsion.



Unsere Sulfonamidspiegelbestimmungen wurden nach der Methode von BRATTON und MARSHALL (10) durchgeführt.

> Prinzip: Die freie Aminogruppe der Sulfonamide verbindet sich in saurem Milieu mit Nitrit zu einem Diazoniumsalz, aus dem durch Kupplung mit aromatischen Aminen ein kolorimetrierbarer Azofarbstoff entsteht.

Als Kupplungskomponente verwandten wir alpha-Naphthylaethylendiamin-dihydrochlorid. Da die wässrige Lösung dieser Substanz wie die bei der genannten Methode ebenfalls gebrauchte Sulfaminsäure nur begrenzte Zeit haltbar ist, stellten wir sie täglich neu her und ließen zur Kontrolle am Anfang und Ende jeder Versuchsreihe eine Probe mit bekanntem Sulfonamidgehalt mitlaufen. Zur Plasma-Enteiweißung verwandten wir 20 %ige Trichloressigsäure nach vorherigem Erhitzen im Wasserbad. (23, 86) Da nur die Plasmakonzentrationen für den Transport in die Gewebe von Wichtigkeit sind, und überdies die Vollblutkonzentrationen vom Haematokritwert abhängen (23, 101), haben wir für unsere Untersuchungen ausschließlich Plasmaspiegel verwandt, außer bei der Bestimmung der Verteilung zwischen Plasma und Erythrocyten. Übereinstimmend mit EGGER (23) und TRAUT (106) fanden wir, daß bei der sauren Hydrolyse zur Bestimmung der Gesamt-Sulfonamide Analysenverluste eintreten. Sie werden von SCUDI und ROBINSON (99) und von ELDAHL (24) dadurch erklärt, daß bei der sauren Hydrolyse ein Teil des Sulfonamids in Sulfanilsäure und die entsprechenden Aminoprodukte umgewandelt wird. Diese aber geben eine weniger intensive Farbreaktion. Wir haben deshalb für jedes Sulfonamid getrennte Eichkurven für das direkt reagierende und das Gesamt-Sulfonamid erstellt, indem wir die Extinktionen vor und nach der sauren Hydrolyse bestimmten.

> Der Ausdruck "freies Sulfonamid" für den Anteil, der bei der Methode nach BRATTON und MARSHALL ohne vorherige Hydrolyse eine Farbreaktion gibt, ist nicht korrekt. Unter dem freien Sulfonamid ist nur der völlig ungebundene Anteil zu verstehen, während bei dieser Methode z. B. auch das Glucuronid direkt reagiert. Wir halten daher den Ausdruck "direkt reagierendes Sulfonamid für zweckmässiger.

Alle Konzentrationsbestimmungen wurden an Säuglingen jenseits des ersten Trimenon durchgeführt. Aus naheliegenden Gründen mußten wir die Blutentnahmen auf ein Mindestmaß einschränken. Für eine Doppelbestimmung wurden 2,0 ml Vollblut entnommen, die durch Zusatz von 3 mg Kaliumoxalat ungerinnbar gemacht wurden. Das Blut wurde sofort zentrifugiert, das überstehende Plasma abgehebert und bei + 4° C bis zur weiteren Verarbeitung steril aufbewahrt.

Dosierung

Die Dosierung der Präparate geschah nach den Angaben der Herstellerfirmen. Bei den Verbindungen I bis VI gaben wir stets Tabletten. Bei VII und VIII, die nur als Sirup vorliegen, verwandten wir die den Pak-

kungen beigefügten Meßlöffel, die noch am ehesten eine exakte Dosierung gewährleisten. Laut Angaben der Herstellerfirmen wird durch laufende Stichproben bei den Sirupen verhindert, daß Chargen mit einer Abweichung des Wirkstoffgehaltes um mehr als ± 5 % ausgeliefert werden. Die jeweils zu verabreichende Menge wurde in wenig Wasser aufgeschwemmt und morgens mit der ersten Nahrung gegeben. Wenn die Säuglinge bis zur nächsten Nahrungsaufnahme aus irgendwelchen Gründen erbrachen, wurde der Versuch abgebrochen. Weiterhin wurden die Untersuchungen nur an darmgesunden Kindern angestellt, um Resorptionsverluste durch zu schnelle Darmpassage zu vermeiden. Für die einzelnen Präparate sind folgende Dosierungen pro kg Körpergewicht zu nennen:

Tabelle 1

Dosierung verschiedener Sulfonamide beim Säugling nach Angaben der Herstellerfirmen (mg/kg KG).

Präparat	Initialdosis (=Einzeldosis)	Dosis bei der anschließenden Dauerbehandlung
I	40 mg	1 x 20 mg täglich
II	40 mg	1 x 20 mg täglich
III	40 mg	1 x 20 mg täglich
IV	40 mg	2 x 20 mg täglich +)
V	50 mg	2 x 25 mg täglich
VI	50 mg	2 x 25 mg täglich
VII	200 mg	2 x 100 mg täglich
VIII	100 mg	2 x 50 mg täglich

+) Wegen der beobachteten Kumulation bei dieser Dosierung prüften wir in einem 2. Untersuchungsgang die Spiegel bei Dauertherapie mit 1 x 20 mg/kg KG täglich.

Ergebnisse

Die Ergebnisse unserer Plasmaspiegelbestimmungen nach einer einmaligen Dosis sind aus Tabelle 2 ersichtlich:

Tabelle 2

Plasmakonzentrationen nach einer einmaligen Gabe verschiedener Sulfonamide (Durchschnittswerte aus den Bestimmungen bei 6 Säuglingen, Werte in mg %).

a. Direkt reagierendes Sulfonamid

Präparat	2	5	8	12	18	24	36	48	72 Std.
I	5,1	8,0	11,0	14,0	12,9	11,5	9,4	7,5	3,6
II	7,3	12,1	11,6	9,3	8,7	7,4	5,1	2,4	1,2
III	4,9	8,1	11,5	14,8	14,0	12,5	10,1	8,1	3,9
IV	3,3	7,1	10,9	14,4	15,0	13,2	11,1	8,5	4,2
V	5,8	6,3	5,7	4,5	3,6	2,2	1,2	-	-
VI	10,5	12,3	11,0	8,2	6,2	3,1	1,1	-	-
VII	8,0	14,6	9,8	7,2	5,0	3,4	1,8	-	-
VIII	3,7	9,5	9,0	8,5	4,7	1,1	-	-	-

b. Gesamt-Sulfonamid

I	5,5	8,5	12,2	15,0	14,5	13,8	10,8	8,0	4,1
II	8,2	13,7	12,6	11,0	9,8	8,3	5,7	2,6	1,4
III	5,0	8,9	13,0	16,1	15,8	13,2	10,7	8,5	4,1
IV	3,7	7,8	11,5	15,2	16,1	14,0	11,7	9,1	4,6
V	6,2	6,6	5,9	4,7	3,8	2,3	1,2	-	-
VI	11,2	12,9	11,6	8,7	6,6	3,4	1,3	-	-
VII	9,2	16,2	11,0	8,2	5,8	3,8	2,2	-	-
VIII	4,3	11,3	10,6	10,0	5,3	1,2	-	-	-

Wie Tabelle 2 und die graphische Darstellung (Abb. 1) zeigen, steigt die Plasmakonzentration bei den Präparaten II und V bis VIII rasch an, und der Maximalspiegel ist hier nach etwa 5 Stunden erreicht. Bei den Präparaten I, III und IV dauert die Zeit bis zur Erreichung des Maximalspiegels länger, es werden aber im Durchschnitt höhere Konzentrationen erreicht. Die höchste Konzentration überhaupt findet sich bei Verbindung VII, das nach 5 Stunden einen Wert von 16,2 mg % Gesamt-Sulfonamid erreicht.

(Wesentliche höhere Dosierung von VII gegenüber I - VI)

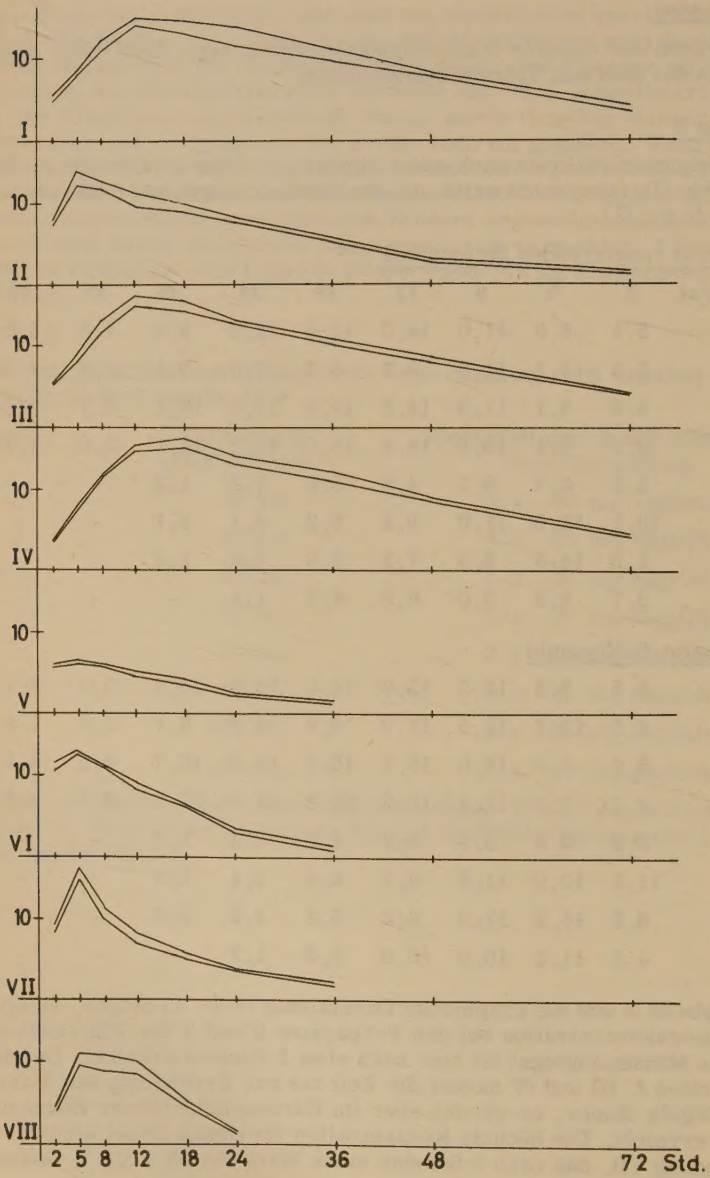


Abb.1 Plasmakonzentrationen nach Einzeldosis

Der steilere Anstieg des Spiegels von Präparat II gegenüber Verbindung I ist sicher auf schnellere Resorption zurückzuführen. Dagegen dürfte der höhere Maximalspiegel von I gegenüber dem in gleicher Menge gegebenen Präparat II durch die längere Halbwertszeit von I bedingt sein. (s. u.) Wegen der unterschiedlichen Dosierungen sind die Maximalspiegel der anderen Verbindungen nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar.

Der Abfall vom Maximalspiegel ist ausschlaggebend für das Dosierungsintervall. Zur Bestätigung der auffällig verzögerten Elimination der Präparate I - IV (s. Abb. 1) ermittelten wir die biologische Halbwertszeit der Verbindungen, die in intravenös injizierbarer Form vorliegen. Wir bedienten uns dabei der von DOST (21 a) beschriebenen Methode, die eine Bestimmung der Eliminationskonstante sowie der biologischen Halbwertszeit nach intravenöser Injektion ermöglicht.

> Die biologische Halbwertszeit wird von DOST definiert als die Zeitspanne, innerhalb welcher die Konzentration eines sog. nicht reaktiven Stoffes im Blut und dem mit diesem im Austauschgleichgewicht stehenden extravasalen Raum während der Dauer der exponentiellen Eliminationsphase auf die Hälfte ihres früheren Wertes absinkt.

Unsere Resultate sind in Tabelle 3 zusammengefaßt. Von den Präparaten III und IV war eine injizierbare Form nicht zu erhalten. Bei den Präparaten VII und VIII wurden die entsprechenden Mengen Sulfaaethylthiodiazol als Na-Salz bezw. eine Mischung aus diesem, Sulfapyrimidin und Sulfamethylpyrimidin als Na-Salz zu gleichen Teilen injiziert.

Tabelle 3

Biologische Halbwertszeiten und Eliminationskonstanten verschiedener Sulfonamide nach i. v. -Injektion ihrer Na-Salze. Durchschnittswerte aus den Bestimmungen bei jeweils 3 Säuglingen.

Präparat	Dosierung	Eliminationskonst.	Halbwertsz.
I	10 mg/kg	0,034	20,2 Std.
II	10 mg/kg	0,059	11,7 Std.
V	50 mg/kg	0,083	8,3 Std.
VI	50 mg/kg	0,093	7,4 Std.
VII	100 mg/kg	0,119	5,8 Std.
VIII	100 mg/kg	0,095	7,3 Std.

Da die absolute Höhe des Blut- oder Plasmaspiegels allein für eine Beurteilung der einzelnen Verbindungen nicht ausreicht, haben wir bei den Präparaten, bei denen eine intravenös anwendbare Form vorliegt, den sogenannten Verteilungsquotienten zwischen Blut und Gewebe ermittelt. Dies geschah ebenfalls nach einer Methode von DOST (21 b), bei der aus dem initialen Abfall des Plasmaspiegels nach intravenöser Injektion die Abdiffusion in die Gewebe errechnet wird. Die erhaltenen Werte sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4

Verteilungsquotient Plasma : Gewebe bei verschiedenen Sulfonamiden. Intravenöse Injektion der Natriumsalze, Durchschnittswerte aus den Bestimmungen bei jeweils 3 Säuglingen.

Präparat	Dosierung	Verteilungsquotient Plasma : Gewebe
I	10 mg/kg	0,35
II	10 mg/kg	0,33
V	50 mg/kg	0,35
VI	50 mg/kg	0,30
VII	100 mg/kg	0,30
VIII	100 mg/kg	0,35

In Bestätigung der Untersuchungen von LANGECKER (64), GOLDHAMMER (38), ROEPKE u. Mitarb. (88) und VOM BRUCK u. Mitarb. (13) fanden wir nur minimale Bindungsraten an die Erythrocyten.

Von praktischem Interesse sind die Plasmakonzentrationen bei Dauerbehandlung. Wir haben diese vor und nach der Applikation bestimmt, um die auftretenden Minimal- und Maximalspiegel festzustellen.

Dabei wurden die Präparate I - III täglich einmal, die übrigen Verbindungen täglich zweimal verabreicht. Wegen der bei dem Präparat IV beobachteten Kumulation bei der von den Herstellern vorgeschlagenen zweimaligen täglichen Gabe haben wir die Plasmakonzentrationen dieses Stoffes in einem 2. Untersuchungsgang bei einmaliger täglicher Gabe bestimmt.

Bei den Präparaten I - III und im 2. Untersuchungsgang des Präparates IV wurden die Spiegel unmittelbar vor und 8 Stunden nach der Medikation ermittelt, bei den Präparaten IV (im 1. Untersuchungsgang) bis VIII wegen der zweimaligen täglichen Verabreichung unmittelbar vor und 3 Stunden nach der Medikation. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 5 zusammengefaßt und zur besseren Übersicht in Abb. 2 graphisch dargestellt.

Die Acetylierung der einzelnen Verbindungen im Plasma in Prozenten des Gesamt-Sulfonamids ist aus Tabelle 6 ersichtlich.

Tabelle 6

Prozentualer Anteil des Acetylderivates am Gesamt-Sulfonamid im Plasma. Durchschnittswerte aus den Bestimmungen von jeweils 126 Plasmaproben.

Präparat	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
% acetyliert	9,6	14,5	9,3	7,9	8,8	8,3	13,6	13,9

Da die Urinkonzentrationen für das eventuelle Auftreten von Nebenwirkungen im Uro-Genital-System von großer Wichtigkeit sind, (3, 47, 68, 69, 70) haben wir einzelne Urinproben auf ihren Sulfonamidgehalt hin untersucht, wobei solche benutzt wurden, bei denen mit besonders hohen Konzentrationen zu rechnen war (Höhepunkt der renalen Ausscheidung). In Tabelle 7 sind die jeweils höchsten ermittelten Urinkonzentrationen der einzelnen Proben wiedergegeben, wobei wir uns durchaus bewußt sind, daß diese Angaben nur von sehr bedingtem Wert sind.

Tabelle 7

Höchste ermittelte Gesamt-Sulfonamid-Konzentrationen verschiedener Präparate beim Säugling in mg%. Zeitpunkt in Stunden nach Verabreichung der jeweiligen Dosis (Dosierung s. Tabelle 1).

Präparat	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Zeitpunkt	12	12	12	12	8	8	6	6
Konzentration	60	45	35	30	110	95	300	550 mg %

Tabelle 5 Plasmakonzentrationen bei Dauerbehandlung mit verschiedenen Sulfonamiden. Durchschnittswerte aus den Bestimmungen bei 6 Säuglingen, Dosierung s. Text, Werte in mg %.

a. Direkt reagierendes Sulfonamid, Präparate I - IV.

Präparat	1. Tag		2. Tag		3. Tag		4. Tag		5. Tag		6. Tag	7. Tag
	8	24	8	24	8	24	8	24	8	24	24	24
I	8,9	12,0	15,0	12,5	15,3	11,5	14,9	11,7	15,6	12,1	8,5	4,2
II	11,6	7,4	13,8	8,5	11,6	6,8	12,2	7,8	10,9	7,8	5,1	3,5
III	7,8	15,2	17,9	16,1	18,1	15,8	18,3	16,0	18,7	16,1	9,8	5,0
IV (2. U. G.)	9,9	12,5	14,4	12,9	13,7	12,1	13,3	11,5	13,9	12,0	9,1	6,8
b. Gesamt-Sulfonamid												
I	9,8	13,4	16,2	13,9	15,9	13,0	15,7	13,1	16,4	13,6	9,8	4,8
II	12,6	8,3	14,0	9,8	14,0	8,8	13,5	11,2	13,4	9,8	6,3	3,6
III	8,5	16,9	19,8	17,8	20,3	17,4	20,6	16,5	21,3	18,3	11,0	6,1
IV (2. U. G.)	11,1	14,0	16,1	15,5	14,9	13,5	15,0	12,7	15,2	13,4	9,7	7,2

a. Direkt reagierendes Sulfonamid, Präparate IV - VIII.

Präparat	1. Tag				2. Tag				3. Tag				4. Tag
	3	12	15	24	3	12	15	24	3	12	15	24	24
IV	5,3	13,8	21,0	25,6	29,5	27,2	30,5	28,6	32,7	29,4	34,0	30,0	17,3
V	6,1	4,9	6,4	5,3	6,8	5,5	6,9	5,6	6,8	5,4	6,3	5,5	-
VI	9,8	7,2	10,5	8,0	10,4	8,1	10,9	8,4	10,1	7,9	10,5	8,5	3,0
VII	13,8	6,4	15,2	8,2	16,4	8,6	15,4	8,4	15,8	7,8	14,7	8,1	2,4
VIII	12,0	9,5	15,0	11,2	20,0	15,0	19,5	11,5	21,5	15,0	20,2	14,9	2,2
b. Gesamt-Sulfonamid													
IV	5,5	14,9	23,0	28,2	30,7	29,9	33,8	30,5	35,0	31,9	37,4	33,1	19,1
V	6,7	5,5	7,1	5,9	8,2	6,1	7,7	6,0	7,7	5,9	6,9	6,1	-
VI	10,1	7,7	11,0	8,9	11,1	8,8	12,2	9,3	11,2	8,7	12,5	9,8	3,7
VII	15,4	7,4	17,0	9,4	18,4	9,6	17,6	9,6	17,8	9,2	15,9	8,6	3,8
VIII	14,0	11,7	17,8	13,0	23,8	17,5	22,5	14,0	24,0	17,8	23,8	17,5	2,4

Da wir einen Dauerkatheter nicht anwenden wollten, anders aber beim Säugling quantitative Urinbestimmungen nicht möglich sind, mußten wir auf die Ermittlung der Ausscheidung durch die Niere in Prozenten der verabreichten Dosis verzichten. Aus technischen Gründen war es uns auch nicht möglich, die Glucuronierungsraten zu bestimmen.
Die prozentualen Anteile des Acetyl-Sulfonamids im Urin bei den verschiedenen Präparaten sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.

Tabelle 8

Prozentualer Anteil des Acetylderivates am Gesamt-Sulfonamid im Urin. Durchschnittswerte aus den Bestimmungen von jeweils 18 Urinproben. Zeitpunkt der Bestimmung in Stunden nach Medikation.

Präparat	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Zeit	12	12	12	12	8	8	6	6
% acetyliert	31	50	17	37	27	51	17	26

Diskussion der Ergebnisse

Die Resultate unserer Untersuchungen über das Verhalten der neuen Sulfonamidpräparate beim Säugling ergeben: Unter den von uns geprüften Sulfonamiden zeichnen sich die Präparate I - III durch eine besonders lange Verweildauer im Organismus aus. Eine einmalige tägliche Gabe von 20 mg/kg Körpergewicht reicht nach einer Initialdosis von 40 mg/kg KG aus, um gleichmäßige Plasmakonzentrationen herzustellen. Die Maximalspiegel liegen bei dieser Dosierung zwischen 13,8 und 21,3 mg% Gesamt-Sulfonamid, und die Konzentrationen sinken während der Behandlung nicht unter 8,0 mg% ab. Diese Präparate sind demnach als echte Langzeit-Sulfonamide zu bezeichnen. Unsere Resultate entsprechen denen zahlreicher Untersuchungen beim Erwachsenen (9, 13, 14, 22, 36, 42, 52, 53, 55, 60, 63, 72, 74, 78, 85, 87, 89, 92, 114, 116). Bei Präparat IV wird von den Herstellern eine zweimalige tägliche Gabe vorgeschlagen. Bei diesem Behandlungsmodus tritt Kumulation ein. Unsere diesbezüglichen Ergebnisse finden Bestätigung in den Resultaten von WEHRMANN (109), die beim Erwachsenen ebenfalls Kumulation feststellte.

Weitere Veröffentlichungen über Plasmakonzentrationen von Präparat IV beim Menschen sind unseres Wissens bisher nicht erschienen. In einem zweiten Untersuchungsgang haben wir deshalb die Plasmakonzentrationen bei der Dosierung wie mit den Präparaten I - III ermittelt. Wir konnten feststellen, daß diese Dosierung zur Erzielung gleichmäßig hoher Plasmaspiegel ausreicht. KRÜGER-THIEMER (62) errechnete für Präparat IV eine ideale Dosierung von einmal täglich 4,37 mg/kg KG beim Erwachsenen bei einer bisher bei dieser Verbindung klinisch üblichen Dosierung von 7 mg/kg KG. Auch diese Berechnung stimmt mit unseren Erfahrungen überein.

Die Präparate V - VIII müssen auf Grund ihrer kürzeren Verweildauer im Organismus zweimal täglich und außerdem höher dosiert werden (s. Tab. 1). Bei diesen Dosierungen entstehen Maximalspiegel bis 24 mg % Gesamtsulfonamid, wobei allerdings die Konzentrationen von Präparat V beim Säugling relativ niedrig sind (Maximalspiegel 8,2 mg %, Minimalspiegel 5,5 mg %).
Die von uns ermittelten biologischen Halbwertzeiten liegen bei den neuen Präparaten durchweg niedriger als beim Erwachsenen, wo z. B. von BÜNGER (15) für I 42 Stunden, und für II 36,6 Stunden gefunden wurden. Dies dürfte durch die niedrige tubuläre Rückresorption der noch unreifen Niere des Neugeborenen und jungen Säuglings bedingt sein.
Anhand vergleichender Untersuchungen mit Sulfathiocarbamid wies DOST (21 b) darauf hin, daß die Verteilungsquotienten der Sulfonamide beim Säugling niedriger liegen als beim Erwachsenen. Die in der Literatur (13, 23, 38, 42, 50, 74, 101, 105, 114) angegebenen Verteilungsquotienten zwischen Blut und Gewebe beziehen sich ausnahmslos auf einzelne Organe. Für viel klarer halten wir den Quotienten Blut : gesamter extravasaler Raum, da hierbei Fehlermöglichkeiten wie unterschiedliche Durchblutung bei Entzündungen usw. nicht vorhanden sind, und ein Vergleich der Resultate verschiedener Autoren am ehesten möglich ist. Leider sind unseres Wissens diese so einfachen Untersuchungen beim Erwachsenen mit den neuen Sulfonamiden bisher noch nicht durchgeführt worden.
Die von uns angewandten Dosen betragen etwa das 2 - 3 fache der beim Erwachsenen üblichen. Diese relativ großen Mengen werden benötigt, um beim Säugling auf Grund der niedrigen Diffusion in die extravasalen Räume ausreichende Gewebsspiegel zu erhalten.
Leider konnten wir quantitative Bestimmungen über die renale Ausscheidung nicht anstellen. Unsere Urinspiegeluntersuchungen sollten nur zur Orientierung darüber dienen, mit welchen Konzentrationen man zu rechnen hat. Dies ist insofern von großer Wichtigkeit, als die Nebenwirkungen der Sulfonamide im Urogenitaltrakt nach LEHR (68, 69, 70) direkt von ihrer Löslichkeit abhängig sind. Dabei muß aber berücksichtigt werden, daß bei den neuen Sulfonamiden, besonders bei den Präparaten I, II und IV, relativ niedrige Urinspiegel auftreten, die überdies noch bei I und II dadurch besonders ungefährlich sind, daß diese Verbindungen zu einem hohen Prozentsatz als gut lösliches Glucuronid ausgeschieden werden (Tabelle 9) (Lit.: 13, 14, 15, 34, 74, 88, 104).

Tabelle 9

Löslichkeit der im Urin auftretenden Derivate neuerer Sulfonamide bei pH 6,0 in mg %. Präp. VIII nicht berücksichtigt.

Präparat	I	II	III	IV	V	VI	VII
Freies SA.	9,0	21,0	120,0	10,0	20,0	242,0	146,0
Acetyl-SA.	11,5	5,0	40,0	10,0	18,0	29,0	53,0
Glucuronid	2000	2000	-	-	2000	-	-

Ein Auskristallisieren in den Nierenkanälchen mit den Folgen der Oligurie oder sogar Anurie durch Verstopfung der Nierentubuli ist deshalb zumindest bei den Präparaten I, II und V nicht zu befürchten. Auch das Sulfa-Additionspräparat VIII liegt in dieser Hinsicht sehr günstig. Wir glauben nicht, daß das Vorliegen relativ niedriger Konzentrationen des freien Sulfonamids einen großen Nachteil bei der Behandlung bakterieller Harnwegsinfektionen darstellt. Vielmehr scheint uns auch hier die auf haematogenem Wege zugeführte Konzentration im Gewebe von Wichtigkeit zu sein. Das gilt im besonderen für die Entzündungen im Bereiche der Blase, der Prostata und der Urethra, wo nach HASCHEK (45) auch bei der Instillationsbehandlung bei der wesentlich höhere Konzentrationen entstehen, als bei jeder oralen Medikation erzielt werden, erfahrungsgemäß oft überzeugende Erfolge ausbleiben. Die Entzündung spielt sich im Gewebe ab, nicht im Urin; wenn man sich auf die Urinkonzentrationen allein verläßt, so erzielt man u. U. eine Scheinheilung: der Urin wird steril, und die Entzündung schwelt in der Tiefe weiter.

Ob die gleichen Bedingungen auch für die Meningitis gelten, können wir nicht beurteilen. Die Liquorgängigkeit der neuen Sulfonamide ist geringer als z. B. die von Sulfacetamid. Dies dürfte mit der hohen Bindung der neueren Sulfonamide an die Serumproteine zusammenhängen (Sulfacetamid nur etwa 19 %). Ob die Serumeiweißbindung tatsächlich die Bedeutung hat, die ihr neuerdings zugemessen wird, bleibt abzuwarten. Die Resultate der einzelnen Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, weichen teilweise erheblich voneinander ab. Dies mag zum Teil darin begründet sein, daß mit unterschiedlichen Methoden gearbeitet wurde (Dialyse, Ultrafiltration). Es erscheint uns zweifelhaft, ob die Resultate der Untersuchungen bei Zimmertemperatur denen bei der physiologischen Körperwärme gleichen. Und weiterhin ist anzunehmen, daß der Organismus imstande ist, die Eiweißbildung zu lösen, wie dies bei der Ausscheidung durch die Niere geschieht. Die Eiweißbindung muß reversibel sein, denn wie könnte sonst eine renale Ausscheidung ohne Albuminurie vonstatten gehen.

Der Vollständigkeit halber seien hier die Resultate einiger Autoren über die Plasmaproteinbindung der neueren Sulfonamide wiedergegeben (Tabelle 10).

Tabelle 10

Plasmaproteinbindung verschiedener Sulfonamide in Prozenten von der Gesamtkonzentration. Mischpräparat VIII nicht berücksichtigt, Werte von WEHRMANN abgerundet.

Präparat	I	II	III	IV	V	VI	VII	Species	Autor
	-	-	-	10	-	-	60	Hund	43
	-	-	-	-	-	-	98	Rind	2
	-	-	83	-	-	-	95	Mensch	1
	72	-	-	-	-	-	-	Mensch	33
	80	-	45	-	-	-	-	Hund	74
	-	-	-	-	-	-	-	Mensch	113
	-	84	-	-	-	-	-	Mensch	64
	34	30	31	24	57	24	-	Mensch	109

Die Beurteilung von Arzneimitteln ist ohne Berücksichtigung Ihrer Nebenwirkungen nicht möglich. Wir haben aus etwa 100 Veröffentlichungen über klinische Erfahrungen mit den hier besprochenen Präparaten die Angaben über Nebenwirkungen herausgesucht und in Tabelle 11 zusammengestellt. Es wurden stets die jeweiligen Bezeichnungen der Autoren, bei fremdsprachigen Arbeiten möglichst genau übersetzt, wörtlich wiedergegeben und nur die Nebenwirkungen berücksichtigt, die von den Autoren als sicher Sulfonamid-bedingt bezeichnet werden. Bei VII und VIII, deren Wirkstoffe seit langem angewandt werden, haben wir nur die Arbeiten ausgewertet, die sich mit den neuen Präparaten mit Fetteinschluß der Sulfonamid-Partikel befassen. Soweit in den Arbeiten angegeben, wurden die Patientenzahlen in Klammern dazugesetzt.
Auch wenn man berücksichtigt, daß die Präparate zu verschiedenen Zeiten eingeführt wurden, und deshalb von den erst kürzlich erschienenen Verbindungen II, IV, VI u. VIII Nebenwirkungen bisher kaum beschrieben werden konnten, fällt die Anzahl und besonders die Schwere der Nebenwirkungen bei Präparat III auf, u. a. wurden 8 nach Meinung der Autoren sicher auf die Behandlung mit diesem Präparat zurückzuführende Todesfälle beschrieben!
In diesem Zusammenhang sollen die Veröffentlichungen von KAUFMANN (57) und SENFT (100) Erwähnung finden. Aus diesen Arbeiten geht hervor, daß die Anwendung von Sulfonamiden bei Früh- und Neugeborenen mit erheblichen Gefahren verbunden ist. Die Leber des jungen Säuglings ist infolge ihrer Unreife noch nicht in der Lage, ausreichende Mengen von aktiver Glucuronsäure-Transferase für die Entgiftung durch Koppelung an Glucuronsäure zur Verfügung zu stellen. Dadurch kommt es zu einem Anstieg des freien Bilirubins, (u. U. Icterus neonatorum), das durch die höhere Affinität der Sulfonamide zu den Plasmaproteinen aus seiner Eiweißbindung verdrängt wird und somit leichter aus den extracellulären Räumen in das Cytoplasma des Gehirns diffundieren und auf diese Weise einen Kernicterus hervorrufen kann. Diese Überlegungen

Tabelle 11

Aus der einschlägigen Literatur bekanntgewordene Nebenwirkungen neuerer Sulfonamide.

	Anzahl der Patienten	Lit.
Präp. I		
2 x Erbrechen	(17)	28
Erbrechen		90
Urticaria		80
5 x Übelkeit	(63)	37
1 x Kopfschmerz	(120)	71
Präp. II		
Bisher nichts veröffentlicht, noch nicht im Handel.		
Präp. III		
2 x Thrombocytopenie, 1 x Leukopenie		98
Leukopenie, Anaemie (1 Todesfall)	(28)	84
5 x Erythema exsudativum multiforme (1 Todesfall)		17
1 x tödliche thrombopenische Purpura		54
1 x Hepatitis, 2 x hypochrome Anaemie		76
2 x akute Manie (2 Todesfälle), Oligurie	(28)	56
3 x tödliche interstitielle Myocarditis		8
4 x Exanthem, 2 x Magenbeschwerden	(56)	53
1 x Haematurie, Kristallurie, 1 x Fieber	(49)	89
1 x allergisches Exanthem	(52)	108
1 x allergische Reaktionen, 1 x Appetitlosigkeit	(32)	19
2 x Kopfschmerzen, 1 x schw. tox. Erscheinungen	(86)	75
1 x Erbrechen	(114)	83
6 x Arzneimittelfieber, Urticaria, Exanthem	(105)	110
Exantheme, Schwindel, Kristallurie	(63)	41
1 x allergisches Exanthem	(25)	43
3 x Arzneimittelexanthem	(144)	103
1 x allergische Reaktion	(21)	46

	Anzahl der Patienten	Lit.
Präp. IV		
Bisher nur eine Veröffentlichung, dort keine Nebenwirkungen.		
Präp. V		
4 x HEINZ'sche Innenkörper, 2 x Hautallergie	(174)	27
4 x allergisches Exanthem	(125)	103
1 x Exanthem	(216)	81
1 x generalisierte Dermatitis	(70)	4
3 x Magenbeschwerden, 1 x Hauterscheinungen	(142)	58
Präp. VI		
18 x Erbrechen	(101)	95
17 x Magenbeschwerden und Übelkeit mit Brechreiz	(257)	22
1 x generalisiertes scarlatiniformes Exanthem	(101)	35
Präp. VII		
Methämoglobinämie, Anämie, Innenkörper bei Sgl.		32
Cyanose, Methämoglobinämie, Dyspepsie, Anämie	(150)	20
2 x allerg. Exanthem, Kristallurie, Albuminurie	(209)	96
1 x Urticaria	(136)	93
1 x Urticaria	(126)	104
1 x juckende Dermatose, 2 x Erbrechen	(69)	29
4 x allergische Hautreaktionen	(75)	111
1 x Cyanose, 1 x Magenbeschwerden	(84)	79
3 x Haematurie, Albuminurie, 1 x Cyanose, Dyspnoe	(48)	112
2 x Urticaria	(114)	6
Präp. VIII		
1 x allergisches Exanthem	(18)	103

erklären die Erfahrungen von HARRIS (44), die 19 von 95 mit Sulfonamiden behandelten Frühgeburten durch einen Kernicterus verlor, während von 97 antibiotisch behandelten Frühgeburten nur eine an einem Kernicterus starb.

Auf die antibakterialle Wirksamkeit der von uns untersuchten Präparate soll hier nicht näher eingegangen werden. Einzelheiten hierzu finden sich bei zahlreichen Autoren (u. a. 18, 33, 34, 36, 48, 74, 73, 82, 114). Nach der Theorie von BELL und ROBLIN (7), die die Möglichkeit einer weiteren Steigerung der antibakteriellen Wirksamkeit von noch zu findenden Sulfonamiden bereits im Jahre 1943 verneinten, und nach den Erfahrungen von LEGLER (67) ist anzunehmen, daß die chemotherapeutische Wirksamkeit der neuen Sulfonamide nicht erheblich voneinander differiert. Dies geht zum Teil auch aus den Ergebnissen der oben erwähnten Untersucher hervor.

Charakterisierung der einzelnen Präparate

I Sulfadimethoxin ist ein echtes Langzeit-Sulfonamid. Die von den Herstellern angegebenen Dosen gewährleisten beim Säugling antibakteriell wirksame Konzentrationen. Die bisher in der Literatur erwähnten Nebenwirkungen waren stets leichter Art, die zahlreichen klinischen Erfolgsberichte bei Erwachsenen und Kindern sind durchweg positiv. (Lit.: 14, 25, 34, 36, 37, 39, 40, 45, 49, 66, 97, 115 u. a.)

II Sulfamethoxin ähnelt dem Präparat I. Die dem Autor von verschiedenen klinischen Prüfern mitgeteilten Resultate lassen die Verwendung dieses Präparates, das bisher noch nicht im Handel ist, sinnvoll erscheinen.

III Auf Grund der zahlreichen, teilweise schweren Nebenwirkungen (u. a. 8 Todesfälle) wurde in unserer Klinik von der Verwendung von Sulfamethoxypyridazin Abstand genommen. Die pharmakodynamischen Eigenschaften entsprechen denen der Präparate I und II. Klinische Erfahrungsberichte: 19, 43, 53, 55, 72, 83, 89, 108, 110.

IV Bei Sulfa - 5 - methylpyrimidin entsteht bei der von den Herstellern vorgeschlagenen Dosierung Kumulation. Bisher liegt unseres Wissens nur eine Veröffentlichung über klinische Erfahrungen an 78 Patienten vor (59). Über Nebenwirkungen dieser im Mai 1960 erschienenen Verbindung wurde bisher nichts berichtet. Die Löslichkeit des freien wie des acetylierten Sulfonamids scheint gering zu sein.

V Die relativ kurze Verweildauer von Sulfaphenazol bedingt eine zweimalige tägliche Verabreichung. Insofern ist es nicht als echtes Langzeit-Sulfonamid anzusehen. Leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen, gute klinische Erfahrungen (u. a. bei 4, 51, 77, 81, 105).

VI Dem Präparat V in pharmakodynamischer Hinsicht ähnlich ist Sulfadimethyloxazol, es muß ebenfalls zweimal täglich verabreicht werden. Das im Herbst 1960 erschienene Präparat verursachte bisher nur leichte Nebenerscheinungen. Die klinischen Erfahrungen sind gut (22, 42, 85, 95).

VII Sulfaaethylthiodiazol ist seit langem in Gebrauch und hat sich schon vor der Einführung der neuen Darreichungsform klinisch bewährt. Die zahlreichen Nebenwirkungen beim Säugling lassen eine Behandlung erst im Kleinkindesalter zu. Zweimalige tägliche Gabe, ausreichend hohe Blut- und Gewebsspiegel. Klinische Erfahrungen: 5, 6, 12, 20, 26, 29, 65, 79, 91, 93, 96, 104, 111, 112.

VIII Dieses Sulfa-Additionspräparat verbindet die Vorteile der Mischung dreier Einzelpräparate mit verschiedenem Ausscheidungscharakter mit denen einer verzögerten Resorption durch Einhüllung der Sulfonamidpartikel in Fettkügelchen. Die klinischen Erfahrungen sind gut (61, 78). Nebenwirkungen wurden bisher kaum beschrieben.

Zusammenfassung

Es wird über die pharmakodynamischen Eigenschaften neuerer Sulfonamide beim Säugling berichtet. Die Verbindungen Sulfadimethoxin, Sulfamethoxin, Sulfamethoxypyridazin und Sulfa - 5 - methylpyrimidin sind auf Grund ihrer langen Verweildauer im Organismus als echte Langzeit-Sulfonamide anzusehen. Eine einmalige Gabe von 20 mg/kg Körpergewicht bei doppelter Initialdosis gewährleistet über 24 Stunden ausreichend hohe Plasmaspiegel. Im Gegensatz dazu müssen Sulfaphenazol, Sulfadimethyloxazol und zwei Präparate, bei denen durch Fettumhüllung der Sulfonamidpartikel eine verzögerte Resorption erreicht wird, täglich zweimal verabreicht werden. Dabei liegen die Dosen bei den beiden letzteren Präparaten wesentlich höher als bei den übrigen. Die Verteilung zwischen Plasma und Gewebe ist bei allen geprüften Präparaten annähernd gleich. Quantitative Ausscheidungsbestimmungen waren aus technischen Gründen nicht durchführbar. Wegen der in der Literatur beschriebenen zahlreichen und schweren Nebenwirkungen von Sulfamethoxypyridazin erscheint eine Behandlung mit diesem Präparat nicht vertretbar, wie überhaupt bei Früh- und Neugeborenen wegen der Gefahr des Auftretens eines Kernicterus von einer Behandlung mit Sulfonamiden abgesehen werden sollte.

Literaturverzeichnis

1. ANTON, A. H.: The relation between the binding of sulfonamides to albumin and their chemotherapeutic efficacy. Pharmacologist 1 : 2 (1959)

2. ANTON, A. H.: The relation between the binding of sulfonamides to albumin and their antibacterial efficacy. J. Pharmacol. exper. Ther. 129 : 282 - 290 (1960)

3. ARNEIL, G. C.: Twenty - nine children with sulphonamide haematuria. The Lancet 1958 : 826 - 827

4. BACHMANN, D., PAULY, H., und SCHMIDT, W.: Erfahrungsbericht über die klinische Anwendung eines neuen Sulfonamids mit Depot-Charakter. Dtsch. med. Wschr. 83 : 1494, 1497 - 1500 (1958)

5. BANASCHAK, A.: Kurzer Erfahrungsbericht über ein orales Depot-Sulfonamid in Gynäkologie und Geburtshilfe. Med. Mschr. 14 : 315 - 316 (1960)

6. BAUER, K. M.: Zur Therapie der Harnwegsinfektion mit einem neuen oral anwendbaren Depot-Sulfonamid. Dtsch. med. J. 9 : 340 - 343 (1958)

7. BELL, P. H. and ROBLIN, R. O.: Studies in Chemotherapy III A theory of the relation of structure to activity of sulfanilamide type compounds. J. amer. chem. Soc. 64 : 2905 - 2917 (1942)

8. BLANCHARD, A. J. and MERTENS, G. A.: Hypersensitivity myocarditis occuring with sulfamethoxypyridazine therapy. Canad. med. Assoc. J. 79 : 627 - 630 (1958)

9. BRANDMAN, O., OYER, C. and ENGELBERG, R.: Blood levels and urinary of a long acting sulfonamide. J. med. Soc. N. Y. 56 : 24 - 26 (1959)

10. BRATTON, A. C. and MARSHALL, E. K.: A new coupling component for sulfanilamide determination. J. biol. Chem. 128 : 537 - 550 (1939)

11. BRETSCHNEIDER, H. and KLÖTZER, W.: Process of producing N_1-heterocyclically substituted benzene-sulfonic acid amides. US - Patent 2, 703, 800 (1955)

12. BRINKMANN, W. und LINZENMEIER, G.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit eines "Depot-Sulfonamids" bei Infektionen der Harnwege. Medizinische 1958 : 1779 - 1782

13. VOM BRUCK, C. G., DELFS, F. M., SERICK, E. und WOLF, V.: Verhalten des Sulfadimethyloxazols im menschlichen Organismus.
Arzneim.-Forsch. 10 : 622 - 625 (1960)

14. BÜNGER, P.: Untersuchungen mit einem neuen Langzeit-Sulfonamid.
Ärztl. Forsch. 14 : 52 - 54 (1960)

15. BÜNGER, P.: persönl. Mitt.

16. CLARK, J. H., ENGLISH, J. P., JANSEN, G. R., MARSON, H. W., ROGERS, M. M., and TAFT, E. W.: 3-sulfanilamido-6-alkoxypyridazines and related compounds.
J. amer. chem. Soc. 80 : 980 - 983 (1958)

17. COHLAN, S. Q.: Erythema multiforme exsudativum associated with use of sulfmethoxypyridazine.
J. amer. med. Assoc. 173 : 799 - 800 (1960)

18. DEININGER, R. und GUTBROD, H. : Die pharmakodynamische Wirkung des neuen Sulfonamids 2 -(p-Amino-benzolsulfonamido)-4,5-dimethyloxazol.
Arzneim.-Forsch. 10 : 612 - 618 (1960)

19. DENNIG, H. und WALTZ, H.: Chemotherapie mit einem neuen langwirkenden Sulfonamid.
Med. Klin. 53 : 419 - 421 (1958)

20. DIETEL, V. und HERZOG, L.: Über die Wirksamkeit eines "Depot-Sulfonamides" im Säuglings- und Kleinkindesalter bei bakteriellen Infektionen.
Mschr. Kinderheilk. 107 : 262 - 264 (1959)

21. DOST, F.H.: Der Blutspiegel. Kinetik der Konzentrationsabläufe in der Kreislaufflüssigkeit. Thieme, Leipzig 1953
a) p. 122, 192 b) p. 127

22. DZIUBA, K.: Klinische Erfahrungen mit dem Sulfonamid 2-Sulfa-4,5-dimethyloxazol in unterschiedlicher Dosierung.
Med. Klin. 55 : 1551 - 1553 (1960)

23. EGGER, P.: Die Verteilung der Sulfonamide im Organismus.
Schwabe, Basel (1946)

24. ELDAHL, A., JOENSEN? H. D. and VERMEHREN, E.: Methods for the determination of sulfanilamide derivates in various body fluids.
Nord. Med. Tskr. 12 : 3631 - 3638 (1941)

25. ELIA, J. C.: Preliminary report on a new antimicrobial agent, Sulfadimethoxine (Madribon) in the treatment of respiratory and chronic ear infections.
Antibiot. Med. 6 (Suppl. 1) : 61 - 64 (1959)

26. ENGL, K. F.: Experimentelle Untersuchungen und Behandlungs-Ergebnisse bei Erkrankungen der Atmungsorgane mit Sulfa-Perlongit.
Med. Mschr. 14 : 92 - 94 (1960)

27. ESSELIER, A. F., HUNZIKER, H. und GOLDSAND, R.: Klinische Erfahrungen mit Orisul, einem lang wirkenden Sulfonamid.
Schweiz. med. Wschr. 88 : 813 (1958)

28. FELSENREICH, G. und THALHAMMER, O.: Die Behandlung der Pneumonie im Kindesalter mit neuzeitlichen Sulfonamiden.
2. Int. Kongreß Infektionspathologie Mailand 1959

29. FIEDLER, H.: Über die Behandlung bakterieller Infekte in der Inneren Medizin mit Sulfa-Perlongit.
Med. Klin. 55 : 1892 - 1893 (1960)

30. FINLAND, M., JONES, W. F., ZIAI, M. and CHERRIK, G. R.: Sulfamethoxypyridazine : concentrations in blood and urine during oral administration of various dosages.
Amer. J. med. Sci. 231 : 505 - 516 (1957)

31. FREY, H. und NIEVERGELT, J.: Klinischer Beitrag zur Madribon-Therapie.
Helv. med. Acta 26 : 644 - 647 (1959)

32. FRIEDERISZICK, F. K. und TOUSSAINT, W.: Nebenwirkungen eines modernen "Langzeitsulfonamids" bei therapeutischer Anwendung im Säuglingsalter.
Med. Klin. 55 : 459 - 461 (1960)

33. FUST, B. and BOEHNI, E.: Tolerance and antibacterial properties of 2, 4 - dimethoxy - 6 - sulfanilamido - 1, 3 - diazine (Madribon) and other sulfonamides.
Antibiot. Med. 6 (Suppl. 1) : 3 - 10 (1959)

34. FUST, B. BOEHNI, E., SCHNITZER, R. J., RIEDER, J. und STRULLER, Th.: Experimentelle und klinische Daten über Madribon.
Antibiotica et Chemotherapia, vol. 8 pp. 32 - 53
(Karger, Basel - New York 1960)

35. GERNER, G.: Über das neue Sulfonamid Sulfadimethyloxazol.
Münch. med. Wschr. 102 : 1611 - 1616, 1704 - 1706 (1960)

36. GLANZMANN, H.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über das Sulfonamid Madribon.
Münch. med. Wschr. 102 : 2467 - 2470 (1960)

37. GLENN, J. F., JOHNSON, J. R. and SEMANS, J. H.: Sulfadimethoxine (Madribon) in Urinary Infektions.
Antibiot. Med. 6 (Suppl. 1) : 49 - 52 (1959)

38. GOLDHAMMER, H.: Das Sulfonamid 3-(p-Amino-benzol-sulfonamido)-2-phenyl-pyrazol.
Dtsch. med. Wschr. 83 : 1488, 1491 - 1494 (1958)

39. GOLOMBIEWSKI, F. und STIEVE, R.: Die Behandlung urologischer Infektionen mit einem neuen Depot-Sulfonamid (Sulfadimethoxin).
Zbl. Chir. 85 : 549 - 551 (1960)

40. GRACE, WILLIAM J.: Madribon in the Treatment of Pneumonia : a preliminary report.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 82 : 51 (1959)

41. GRIEBLE, H. G. and JACKSON, G. G.: Prolonged treatment of urinary-tract infections with sulfamethoxypyridazine.
New Engl. J. Med. 258 : 1-7 (1958)

42. HAGEN, H.: Klinische Erfahrungen mit 2-(p-Amino-benzolsulfonamido)-4, 5-dimethyloxazol.
Arzneim.-Forsch. 10 : 628 - 630 (1960)

43. HARRIS, A. P., RILEY, H. D. and KNIGHT, V.: Sulfamethoxypyridazine in urinary tract infections.
Arch. intern. Med. 100 : 701 - 708 (1957)

44. HARRIS, R. C., LUCEY, J. F. and MAC LEAN, J. R.: Kernicterus in premarture infants associated with low concentrations of bilirubin in the plasma.
Pediatrics 21 : 875 - 884 (1958)

45. HASCHEK, H.: Langzeitbehandlung unspezifischer Infektionen des Harntraktes.
Koll. Ber. Österr. Kolloquium Orale Ther. langwirk. Chemother. u. Langzeitbeh. Wien 1960

46. HASCHEK, H. und EHRENREICH, R.: Sulfamethoxypyridazin, ein neues langwirkendes Sulfonamid.
Wien med. Wschr. 108 : 197 - 198 (1958)

47. HELBIG, D.: Sulfonamidtherapie im Kindesalter und ihre Neben-

Ärztl. Wschr. 3 : 521 - 524 (1948)

48. HEPDING, L., HOFFMANN, A. und WAHLIG, H.: Experimentelle Untersuchungen über 2-(Sulfanilamido)-5-methyl-pyrimidin.
Arzneim.-Forsch. 10 : 440 - 448 (1960)

49. HEYMER, A.: Pneumonieprobleme
Internist 1 : 44 (1960)

50. HINZ, W.: Experimentelle Untersuchungen zur Gewebsaffinität des Sulfadimethyloxazols.
Arzneim.-Forsch. 10 : 626 - 628 (1960)

51. HÜBNER, B.: Neues über Sulfonamide.
Deutsch. med. J. 9 : 511 - 513 (1958)

52. IRONSON, H. P. and CHANDULAL PATEL : 2, 4-Dimethoxy-6-sulfanilamido-1, 3-diazine (Madribon), a new long acting antibacterial agent.
Antibiot. Med. 6 (Suppl. 1) : 40 - 43 (1959)

53. JACKSON, G. G. and GRIEBLE, H. G.: Sulfamethoxypyridazine: pharmacological observations and clinical use in the treatment of urinary tract infections.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 69 : 493 - 500 (1957)

54. JANOWSKY, R. C.: Fatal thrombocytopenic purpura after administration of sulfamethoxypyridazine.
J. amer. med. Assoc. 172 : 155 157 (1960)

55. JONES, W. F. and FINLAND, M.: Sulfamethoxypyridazine and sulfachloropyridazine
Ann. N. Y. Acad. Sci. 69 : 473 - 484 (1957)

56. KAMATH, P. G., SHETH, U. K., SHAH, M. J. and KULKARNI, B. S.: Clinical evaluation and toxicity of sulfamethoxypyridazine.
Indian J. med. Sci. 12 : 892 - 897 (1958)

57. KAUFMANN, H. J.: Die Gefährdung Frühgeborener und Neugeborener durch Medikamente.
Dtsch. med. Wschr. 85 : 1090 (1960)

58. KLAUSGRABER, F.: Zur Therapie mit neuartigen Sulonamiden.
Wien. med. Wschr. 109 : 485 - 487 (1959)

59. KNICK, B.: Zum klinischen Wirkungsbereich moderner Sulfanilidodiazinreihe.
Münch. med. Wschr. 102 : 1550 - 1553 (1960)

60. KOECHLIN, B. A., KERN, W. and ENGELBERG, R.:
A comparative study of the metabolism and the urinary excretion of 2, 4-dimethoxy-6-sulfanilamido-1, 3-diazin (Madribon).
Antibiot. Med. 6 (suppl. 1) : 22 - 31 (1959)

61. KROSCHEL, H.: Experimentelle und klinische Erfahrungen mit einem bewährten Trisulfonamid in neuer Depotform.
Dtsch. med. J. 11 : 563 - 567 (1960)

62. KRÜGER-THIEMER, E.: Funktionale Beziehungen zwischen den pharmakokinetischen Eigenschaften und der Dosierung von Chemotherapeutika.
Klin. Wschr. 38 : 514 - 520 (1960) u. persönl. Mitt.

63. KUMMERLE, H. P. und TRAUT, H.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen zum Problem des Sulfonamid-Kombinationsprinzips mit der Sulfonamid-Kombination SH 522-2 und vergleichende Betrachtungen zu anderen Sulfonamiden.
Chemotherapia 1 : 167 - 174 (1960)

64. LANGECKER, H.: persönl. Mitt.

65. LAWRENZ, K. H.: Zur Therapie von Infektionskrankheiten i. Kindesalter.
Ärztl. Praxis 11 : 421 - 422 (1959)

66. LEFF, W. A.: A clinical study with sulfadimethoxine (Madribon) in cystitis associated with paraplegia.
Antibiot. Med. 6 (Suppl. 1) : 44 - 48 (1959)

67. LEGLER, F.: Noch und wieder Sulfonamidtherapie.
Med. Klin. 55 : 1239 - 1243 (1960)

68. LEHR, D.: Choice of sulfanilamides for mixture therapy.
Brit. Med. J. 4679 : 601 - 604 (1950)

69. LEHR, D.: Present status of sulfonamide therapy.
Modern. Med. 23 : 111 - 119 (1955)

70. LEHR, D.: Clinical toxicity of sulfonamides.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 69 : 417 - 447 (1957)

71. LEMING, B. H., FLANIGAN, C. and JENNINGS, B. R.: Clinical evaluation of sulfadimethoxine, a wide spectrum antibacterial.
Antibiot. Med. 6 (Suppl. 1) : 32 - 39 (1959)

72. LEPPER, M. H., SIMON, A. J. and MARIENFELD, C. J.: Use of sulfamethoxypyridazine in the prevention ofstreptococcal infections in rheumatic patients.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 69 : 485 - 492 (1957)

73. LINZENMEIER, G.: Versuche in vitro mit neuen Sulfonamiden.
Arzneim.-Forsch. 10 : 619 - 621 (1960)

74. LITCHFIELD, J. T.: Laboratory experiences with Sulfamethoxypyridazine.
Antibiotica et Chemotherapia, vol. 8, pp. 2 - 16
(Karger, Basel - New York 1960)

75. LIERANDI, R. H. and DE VILLANUEVA, S. M.: Versuche mit Sulfamethoxypyridazin, einem neuen langwirkenden Sulfonamid.
Rev. Col. Med. (Guatemala) 9 : 35 - 38 (1958)

76. LOGAN, J. C. P. and CHILDS, M.: Sulfamethoxypyridazine in Dermatitis herpetiformis.
Brit. med. J. 5125 : 858 (1959)

77. MARTISCHNIG, E.: Ergebnisse der 3-(p-Amino-benzolsulfonamido)-2-phenyl-pyrazol(Orisul)-Behandlung bei Kindern.
N. Österr. Z. Kinderheilk. 4 : 224 - 231 (1959)

78. MEYER IM HAGEN, E. und SCHMIDT, G.: Klinische Erfahrungen mit dem Kombinations-Depot-Sulfonamid-Saft Ornal.
Berliner Med. 11 : 210 - 212 (1960)

79. MORET, B. E. und KLOPPE, W.: Klinische und experimentelle Untersuchung eines neuen oral anwendbaren Depot-Sulfonamids. Ärztl. Wschr. 14 : 93 - 97 (1959)

80. MOORE, G. A.: The treatment of respiratory, urinary tract and soft-tissue infections with Madribon. Ann. N. Y. Acad. Sci. 82 : 61 - 63 (1959)

81. NAHNSEN, L.: Erfahrungen mit einem protrahiert wirkenden Sulfonamid in der Kinderheilkunde. Medizinische 1958 : 1400 - 1401

82. NEIPP, L., PADOWETZ, W., SACKMANN, W. and TRIPOD, J.: Experimentelle Untersuchungen über neue Sulfonamidderivate unter besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zwischen Blutkonzentration, Intensität und Dauer der Heilwirkung. Schweiz. med. Wschr. 88 : 835 - 839, 858 - 863 (1958)

83. NOHLEN, A. und SCHÖNFELD, H.: Klinische Erfahrungen mit Sulfamethoxypyridazin. Dtsch. med. J. 9 : 509 - 510 (1958)

84. PERRY, H. O. and WINKELMANN, R. K.: Adverse reactions to sulfamethoxypyridazine. J. amer. med. Assoc. 169 : 127 - 132 (1959)

85. RASCHKE, G.: Über Erfahrungen mit Sulfadimethyloxazol unter besonderer Berücksichtigung intestinaler Infektionen. Med. Klin. 55 : 1548 - 1550 (1960)

86. REISER, K. A.: Studien zur Sulfonamidtherapie. I. Das Verhalten der Sulfonamide im Blut. Klin. Monatsbl. Augenhk. 1951 : 508 - 527

87. RENTCHNICK, P. et LAGIER, J.: Un nouveau sulfonamide-retard: la sulfadimethoxine (Madribon). Schweiz. med. Wschr. 89 : 894 - 898 (1959)

88. ROEPKE, R. R., MAREN, T. H. and MAYER, E.: Experimental investigations of sulfamethoxypyridazine. Ann. N. Y. Acad. Sci. 69 : 457 - 472 (1957)

89. ROSS, S., AHRENS, W. E. and ZAREMBA, E. A.: Sulfamethoxypyridazine, a long acting sulfonamide: some preliminary clinical and laboratory observations in infants and children. Ann. N. Y. Acad. Sci. 69 : 501 - 508 (1957)

90. ROSS, S., PUIG, J. R. and ZAREMBA, E. A.: Sulfadimethoxine, a new long acting sulfonamide - some preliminary clinical and laboratory in infants and children. Antibiot. Ann. 56 (1958 - 1959)

91. SCHEERER, A.: Sulfa-Perlongit, ein Depot-Sulfonamid, bei Erkrankungen auf dem Gebiete der inneren Medizin. Med. Mschr. 12 : 682 - 685 (1958)

92. SCHMID, K., TRIPOD, J. und GROSS, F.: Vergleichende radiochemische und colorimetrische Bestimmungen der Blut- und Gewebskonzentrationen von Sulphaphenazol.
Klin. Wschr. 38 : 862 - 866 (1960)

93. SCHMIDT, G. W.: Erfahrungsbericht über die klinische Verwendung des Depot-Sulfonamids Sulfa-Perlongit beim Kleinkind.
Med. Welt 1960 : 585 - 587

94. SCHMIDT, P. und DRUEY, J.: Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe. - 20. Mitteilung.
Über die Herstellung von 2-phenyl-3-amino-pyrazol als Aminokomponente eines langwirkenden Sulfonamids.
Helv. chim. Acta 41 : 306 - 309 (1958)

95. SCHMÖGER, R.: Erfahrungen mit Sulfadimethyloxazol, einem neuen Sulfonamid, in der Kinderheilkunde.
Med. Welt 1960 : 1884 - 1887

96. SCHULTZE, E. G.: Über ein neues Depot-Sulfonamid in der Kinderheilkunde.
Med. Mschr. 13 : 646 - 648 (1959)

97. SCHÖNFELD, H. und SOMMERFELD, W.: Klinische Erfahrungen mit einem langwirkenden Sulfonamid in der Kinderheilkunde.
Ärztl. Wschr. 14 : 619 - 620 (1959)

98. SCHWARTZ, M. J. and NORTON, W. S.: Thrombocytopenia and leukopenia associated with use of sulfamethoxypyridazine.
J. amer. med. Assoc. 167 : 457 - 459 (1958)

99. SCUDI, J. V. and ROBINSON, H. J.: Urinary excretion of sulfapyridine in the rat. A relationship of the liver te urolithiasis.
Amer. J. med. Sci. 201 : 711 - 717 (1941)

100. SENFT, G.: Fehlen enzymatischer Reaktionen als Ursache für toxische Arzneimittelwirkungen bei Früh-und Neugeborenen.
Internist 1 : 465 - 468 (1960)

101. SISE, H. S.: Distribution of sulfanilamide and acetylsulfanilamide between the cells and extracellular fluids.
Proc. Soc. exper. Biol. Med. 40 : 451 - 454 (1939)

102. SPARR, R. A. and PRITCHARD, J. A.: Maternal and Newborn Distribution and Excretion of Sulfamthoxypyridazine.
Obstet. Gynec. N. Y. 12 : 131 - 134 (1958)

103. STEPHAN, U.: Über Arzneimittelexantheme im Kindesalter unter besonderer Berücksichtigung der Depot-Sulfonamide.
Dtsch. med. Wschr. 85 : 1731 - 1733 (1960)
u. persönl. Mitt.

104. STRUNK, J.: Erfahrungen mit einer neuartigen oralen Sulfonamidtherapie bei ambulanter Anwendung in der Kinderheilkunde.
Berliner Med. 10 : 12 - 14 (1959)

105. TORRES, R.: Über "langwirkende" Sulfonamide.
Münch. med. Wschr. 100 : 1611 - 1615 (1958)

106. TRAUT, H. und KUEMMERLE, H. P.: Kritische Betrachtungen zur Methodik der Bestimmung von freiem und ungebundenem bzw. Gesamt-Sulfonamid im Blut.
Chemotherapia 1 : 175 - 182 (1960)

107. VONKENNEL, J.: Die Wirkung und die Anwendung der Sulfanilamide.
Dtsch. med. Wschr. 68 : 953 - 957, 985 - 987 (1942)

108. WALKER, W. F. and HAMBURGER, M.: Clinical experience with sulfamethoxypyridazine.
Ann. N. Y. Sci. 69 : 509 - 520 (1957)

109. WEHRMANN, R.: Experimentelle Untersuchungen über neue Sulfonamid-Derivate unter besonderer Berücksichtigung der Beziehungen zwischen ihrer Konzentration im Serum und ihrem Eiweißbindungsvermögen.
Arzneim.-Forsch. 10 : 726 - 728 (1960)

110. WEIHL, C.: Sulfamethoxypyridazine: a new sulfonamide for pediatric outpatients.
Antibiot. Med. 3 : 173 - 181 (1957)

111. WEYER, H.: Sulfonamidtherapie bei Hautkrankheiten.
Ärztl. Praxis 12 : 713 - 714 (1960)

112. WILUTZKY, H.: Experimentelle und klinische Erfahrungen mit Aethylsulfanilamidothiodiazol als Depotform.
Berliner Med. Sonderheft 9 : 60 - 63 (1959)

113. WITZGALL, H.: Die Verteilung von körperfremden Stoffen im Blut und ihr Einfluß auf die Pharmakodynamik an dem Beispiel von 15 Sulfonamiden und verwandten Verbindungen.
Habilitationsschrift Berlin 1951

114. WÖHLER, F. und SPECKMANN, L.: Über Eiweißbindung, Blut-, Liquor- und Gewebsspiegel neuer Sulfonamide.
Arzneim.-Forsch. 10 : 859 - 869 (1960)

115. YOUNG, J. D., KISER, W. S. and BEYER, O. C.: Preliminary trial with a new chemotherapeutic, Sulfadimethoxine (Madribon), in urological disorders.
Antibiot. Med. 6 (Suppl. 1) : 53 - 56 (1959)

116. ZIKRIA, B. A., LASAGNA, L. and MC CANN, W. P.:
The relative importanca of blood and urinary concentrations of sulfonamide in the treatment of urinary tract infections.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 103 : 117 - 124 (1958)

Lebenslauf

Am 9. Mai 1927 als Sohn des Handelsschuldirektors Kurt Schönfeld und seiner Ehefrau Frieda geb. Schäfer in Netzschkau i. V. geboren, besuchte ich von 1933 bis 1937 die dortige Volksschule und daran anschließend die Oberschule Reichenbach i. V.
Nach Kriegsdiensteinsatz vom Jahre 1943 an und Wehrdienst kehrte ich im Jahre 1946 aus britischer Kriegsgefangenschaft heim. Ich besuchte erneut die Oberschule in Reichenbach i. V. und legte hier im Juli 1947 die Reifeprüfung ab. Danach arbeitete ich als Praktikant am Städtischen Krankenhaus Reichenbach, bis ich 1949 die Zulassung zum Studium an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin erhielt. Im Mai 1952 legte ich hier die ärztliche Vorprüfung ab, am 19. Oktober 1955 erhielt ich die Bestallung als Arzt, nachdem ich die ärztliche Prüfung vor dem Prüfungsausschuß in Berlin abgelegt hatte. Seit Dezember 1955 arbeite ich am Städtischen Kinderkrankenhaus Berlin-Wedding.